



84

Patent

Attorney's Docket No. 017753-148

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of )  
 )  
Edoardo CAMENZIND et al. ) Group Art Unit: 1614  
 )  
Application No.: 09/897,476 ) Examiner: Unassigned  
 )  
Filed: July 3, 2001 )  
 )  
For: DEVICE FOR ADMINISTERING A )  
COMPOSITION IN A DUCT OF A )  
HUMAN OR ANIMAL BODY )  
 )  
 )

**CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign applications in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

France Patent Application No. 00 08751

Filed: July 4, 2000 and

France Patent Application No. 01 03286

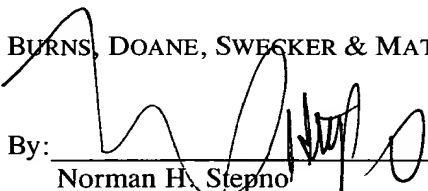
Filed: March 9, 2001

In support of this claim, enclosed are certified copies of said prior foreign applications. Said prior foreign applications were referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of the certified copies is requested.

Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: October 17, 2001

By:   
Norman H. Stepano  
Registration No. 22,716

P.O. Box 1404  
Alexandria, Virginia 22313-1404  
(703) 836-6620

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **08 AOUT 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets


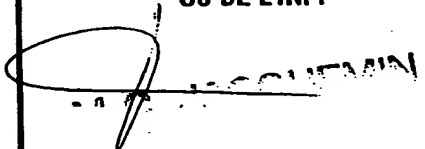
Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>4 JUIL 2000</b> LIEU <b>67 INPI STRASBOURG</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0008751</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>0 4 JUIL. 2000</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  <b>TRANSGENE S.A.</b> <b>Département de Propriété Industrielle</b> <b>11 rue de Molsheim</b> <b>67082 STRASBOURG Cedex</b> <b>FRANCE</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>(facultatif)</i> <b>TG 145 FRPR</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input checked="" type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date   / / N° _____ Date   / /	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date   / /	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  <b>Dispositif d'administration d'une composition dans un conduit du corps humain ou animal</b>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date   / / Pays ou organisation _____ N° _____ Date   / / Pays ou organisation _____ N° _____ Date   / / <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		<b>TRANSGENE</b>	
Prénoms			
Forme juridique		<b>Société Anonyme</b>	
N° SIREN		<b>317 540 581</b>	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	<b>11 rue de Molsheim</b>	
	Code postal et ville	<b>67000</b>	<b>STRASBOURG</b>
Pays			
Nationalité		<b>Française</b>	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		<b>03 88 27 91 83</b>	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		<b>03 88 27 91 41</b>	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>4 JUIL 2000</b> LIEU <b>67 INPI STRASBOURG</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0008751</b>		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i> <b>TG 145 FRPR</b>					
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société					
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse		Rue			
		Code postal et ville			
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>					
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>					
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs				<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>				Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance				<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>				<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  <b>04.07.2000</b> Michael COURTNEY Directeur Général Adjoint Directeur Scientifique				<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  	

# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
124; 1/323/3		5;	X	09/08/99	13 AOUT 1999 - S C H

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



L'invention concerne une méthode et un dispositif à mettre en œuvre dans le cadre de l'athérosclérose, en particulier pour lutter contre la resténose faisant suite à la pose d'un stent.

10 L'athérosclérose (Ross, 1999, Am. Heart. J. 138, 419-20) est une pathologie des artères caractérisée par l'envahissement de l'intima par plusieurs populations cellulaires (cellules musculaires lisses constituant la paroi du vaisseau et cellules inflammatoires) et une  
15 accumulation de substances collagéniques et de calcium conduisant à une augmentation de la rigidité de la paroi vasculaire et à une réduction de la lumière artérielle. Une des conséquences les plus graves de cette obstruction des vaisseaux, également appelée sténose, touche les artères  
20 coronaires dont le rôle est l'irrigation du cœur. Appelée insuffisance coronarienne, cette atteinte provoque une ischémie myocardique dont le syndrome associé le plus fréquent est l'infarctus (Roberts, 1998, Am. J. Cardiol. 82, 41T-44T).

25 Deux modes de traitement des sténoses induites par l'athérosclérose sont actuellement proposés aux patients.

Le premier type de traitement, appelé pontage coronarien, se pratique lorsque les sténoses de l'artère sont importantes et multiples (Eagle et al., 1999, J. Am.  
30 Coll. Cardiol. 34, 1262-347). Il s'agit d'une approche chirurgicale qui vise à rétablir la circulation sanguine jusqu'au myocarde en contournant la coronaire obstruée. Pour cela, un segment vasculaire prélevé soit sur l'artère mammaire, soit sur la veine saphène est placé en amont et

5 débouche en aval de la partie sténosée. Ce traitement lourd nécessitant l'ouverture de la cage thoracique ne se pratique que dans un nombre de cas limité lorsque la seconde approche s'avère inapplicable.

La seconde approche, appelé angioplastie coronaire  
10 percutanée, consiste, dans un premier temps, à introduire dans la coronaire, au niveau de la zone obstruée, un cathéter muni à son extrémité d'un ballonnet. Dans un deuxième temps, le ballon est gonflé in situ afin d'écraser la plaque athéromateuse contre la paroi vasculaire et de  
15 rétablir un calibre coronarien suffisant pour permettre une perfusion myocardique satisfaisante (Cishek and Gershony, 1996, Am. Heart. J. 131, 1012-7). Cette seconde technique est la plus utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance coronarienne. Elle représente 50 000  
20 interventions par an en France et 500 000 par an aux Etats-Unis. Cependant, le traumatisme infligé à l'artère athéromateuse lors de la dilatation du ballon, entraîne dans 30% des cas, l'apparition d'une nouvelle lésion, appelée resténose, au site dilaté. Cette resténose  
25 caractérisée par une nouvelle réduction du calibre de l'artère est en fait liée à la survenue de deux phénomènes successifs. En premier lieu survient un remodelage artériel, qui correspond à une constriction du vaisseau en réponse au phénomène de dilatation et qui s'effectue de  
30 façon aiguë dans les heures qui suivent l'intervention (Pasterkamp et al., 2000, Cardiovasc. Res. 45, 843-52). En second lieu la resténose peut être provoquée par un processus de cicatrisation excessif se caractérisant par une prolifération des cellules musculaires lisses et une

5     synthèse abondante de matrice extracellulaire qui conduit à  
une réobstruction symptomatique de la coronaire traitée  
dans les mois qui suivent l'angioplastie (Schwartz et al.,  
1996, Int. J. Cardiol. 53, 71-80).

10     Le phénomène de remodelage peut être maîtrisé par la  
technique de "stenting" qui consiste en la mise en place  
après l'angioplastie d'une armature métallique maillée  
appelée stent. Le stent épouse la paroi du vaisseau et  
confère à l'artère une rigidité artificielle et mécanique  
qui empêche la phase de constriction aiguë et permet  
15     d'obtenir un gain plus important de diamètre artériel. En  
quelques années cette procédure s'est généralisée et  
constitue désormais une technique standard de la  
cardiologie interventionnelle (Goy and Eeckhout, 1998,  
Lancet 351, 1943-9).

20     Cette technique permet une amélioration notable du  
pronostic à court terme des patients traités par  
angioplastie. Cependant, des épisodes de resténose  
surviennent encore chez 30 à 50% des sujets dans les six  
mois qui suivent la pose du stent.

25     Il est cependant important de noter que la réduction  
du calibre artériel au niveau du stent est exclusivement  
liée à une prolifération cellulaire et n'implique pas le  
phénomène de remodelage artériel. On parlera alors de  
resténose intra-stent qui est actuellement traitée par  
30     redilatation de la zone obstruée à l'aide d'une nouvelle  
angioplastie. Malheureusement, ce traitement conduit de  
façon plus fréquente et plus rapide que la première  
intervention à une re-resténose de la lésion dilatée (Bossi  
et al., 2000, J. Am. Coll. Cardiol. 35, 1569-76).

5 L'incidence élevée du phénomène de resténose chez les  
patients traités par angioplastie et/ou pose de stent  
constitue un véritable problème de santé publique,  
responsable d'un coût estimé à 2 milliards de dollars par  
an aux Etats-Unis. A ce jour, aucun traitement  
10 pharmacologique efficace pour la prévention de la resténose  
n'est encore disponible. La brachythérapie reposant sur le  
positionnement d'un cathéter muni d'une source radioactive  
au niveau du rétrécissement artériel, permet d'éliminer  
l'hyperplasie cellulaire (Waksman et al., 2000, Circulation  
15 101, 2165-71). Cependant, cette intervention, qui laisse la  
paroi non cicatrisée, entraîne des thromboses tardives et  
s'accompagne d'une prolifération cellulaire aux marges du  
segment vasculaire irradié (Waksman, 1999, Circulation 100,  
780-2). A l'heure actuelle, elle ne constitue pas un  
20 traitement satisfaisant. Une autre approche en cours  
d'évaluation concerne la mise au point de traitements par  
thérapie génique.

De nombreuses données expérimentales concernant le  
transfert de gènes dans des cellules artérielles à l'aide  
25 de vecteurs adénoviraux, permet d'envisager une approche  
génique de la prévention et/ou du traitement de la  
resténose. Ainsi, le transfert de gènes codant pour des  
inhibiteurs de la migration et de la prolifération des  
cellules musculaires lisses de la paroi artérielle semble  
30 une voie thérapeutique prometteuse (Kibbe et al., 2000,  
Circ. Res. 86, 829-33 ; Macejak et al., 1999, J. Virol. 73,  
7745-51 ; Claudio et al., 1999, Circ. Res. 85, 1032-9 ;  
Perlman et al., 1999, Gene Ther. 6, 758-63). Plusieurs  
problèmes restent cependant à résoudre avant que la

5    thérapie génique intravasculaire n'entre en pratique  
clinique et tout particulièrement les problèmes liés à  
l'efficacité du transfert de gènes dans les artères.

En effet, le transfert de gènes dans la paroi  
vasculaire normale ou athéromateuse demeure d'une  
10    efficacité réduite. Les lames élastiques qui confèrent la  
plasticité aux artères constituent une barrière pour la  
pénétration en profondeur des vecteurs de transfert de  
gènes et la présence de plaques athéromateuses calcifiées  
chez l'individu malade diminue encore l'efficacité du  
15    transfert de gènes (Maillard et al., 1998, Gene Ther. 5,  
1023-30 ; Rekhter et al., 1998, Circ. Res. 82, 1243-1252).  
De même, le tissu resténotique constitué majoritairement de  
cellules musculaires lisses et de cellules inflammatoires  
contient une abondante matrice extracellulaire qui forme  
20    une barrière à l'administration de vecteurs de transfert  
de gènes.

En outre, l'administration intra-coronarienne de  
vecteurs de transfert de gènes est rendue difficile par la  
fonction d'oxygénation du cœur qui est assurée par ces  
25    artères. En effet, les expériences de thérapie génique  
réalisées sur des artères carotides ou fémorales de rat et  
de lapin utilisent un blocage de la circulation sanguine  
afin de mettre en contact la composition et la paroi  
vasculaire pendant une durée suffisante permettant une  
30    efficacité d'administration maximale. Une telle approche  
n'est pas compatible avec la fonction des artères  
coronaires. Il est en effet impossible de bloquer  
durablement la circulation dans ces vaisseaux sans  
provoquer un accident cardiaque grave du à une oxygénation

5 insuffisante. Par conséquent, les temps de contact entre les cellules artérielles des coronaires et la composition doivent nécessairement être très court ce qui conduit souvent à une faible efficacité d'administration.

Dans ce contexte, un but de l'invention est de  
10 permettre d'injecter rapidement et le plus efficacement possible les vecteurs de transfert de gènes. Plus généralement, un but de l'invention est de fournir une méthode et un dispositif permettant d'administrer rapidement et efficacement une composition dans la paroi  
15 d'un conduit du corps humain ou animal, même dans l'hypothèse où un fluide circule dans ce conduit.

En vue de la réalisation de ce but, on prévoit selon l'invention une méthode pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal  
20 caractérisée en ce qu'elle comprend les étapes consistant à :

- entamer une face interne de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes dans une épaisseur de la paroi ; et
- 25 - mettre la composition en contact avec les ouvertures pratiquées dans la paroi.

La méthode pourra être réalisée à l'aide de deux dispositifs séparés (exemple 1) ou d'un seul dispositif combinant les deux propriétés (exemples 2 et 3).

30 Ainsi, grâce aux ouvertures entamant l'épaisseur de la paroi, la composition est mise en contact directement avec les cellules de la paroi. L'administration est donc efficace, même si la durée du contact est brève, par exemple si un fluide circule dans le conduit.

5 Dans le cas de l'administration au moyen de  
l'invention d'un vecteur de transfert de gènes pour lutter  
contre la re-resténose d'une artère, on a constaté  
expérimentalement que l'accessibilité des vecteurs aux  
cellules de la paroi était plus généralisée et s'étendait  
10 plus profondément suivant l'épaisseur de cette paroi,  
permettant ainsi d'envisager à terme une prévention plus  
efficace de la re-resténose.

La méthode selon l'invention pourra présenter en outre  
au moins l'une quelconque des caractéristiques suivantes :

- 15 - on entame la face interne en réalisant des  
incisions dans la paroi ;
- on réalise les incisions suivant une direction  
radiale par référence à une direction longitudinale  
du conduit ;
- 20 - préalablement à l'étape consistant à entamer la  
face interne, on dilate radialement la zone à  
entamer ;
- on met les ouvertures en contact avec la  
composition en faisant circuler la composition dans  
25 des canaux dont une face est formée par la face  
interne du conduit ;
- on met les ouvertures en contact avec la  
composition en faisant circuler la composition dans  
des canaux dont une face est formée par une paroi  
30 présentant des orifices externes;
- le conduit est un vaisseau sanguin, par exemple,  
une artère ;
- le vaisseau présente une obstruction partielle ;
- le vaisseau porte un stent;

- 5        - la composition est destinée à la mise en œuvre d'un traitement par thérapie génique;

On prévoit enfin selon l'invention une méthode pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal, caractérisée en ce qu'elle

10 comprend les étapes consistant à :

- introduire le dispositif de l'invention dans le conduit ;
- étendre radialement les organes de coupe ou de perforation pour entamer la face interne de la
- 15 paroi en réalisant des ouvertures borgnes dans l'épaisseur de la paroi ;
- disposer les moyens de distribution ;
- étendre radialement les moyens de distribution ; et
- mettre la composition en contact avec les
- 20 ouvertures.

On prévoit par ailleurs selon l'invention un dispositif pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal, le dispositif comprenant des moyens aptes à entamer une face interne de

25 la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes dans une épaisseur de la paroi et des moyens de distribution pour mettre la composition en contact avec les ouvertures.

Le dispositif pourra présenter de plus au moins l'une

30 des caractéristiques suivantes :

- les moyens aptes à entamer comprennent des organes de coupe ou de perforation ;
- les moyens pour entamer sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif ;



- 5           - les moyens pour entamer sont associés à une chambre gonflable;
- les organes de coupe ou de perforation sont portés par une paroi de la chambre gonflable ;
- les moyens pour entamer sont associés à un tube sur  
10 lequel est monté une chambre gonflable ;
- les organes de coupe ou de perforation sont portés par le tube sur lequel est monté la chambre gonflable ;
- les moyens pour entamer comprennent des bras portant les organes de coupe ou de perforation ;
- 15           - les bras entourent la chambre gonflable;
- les moyens de distribution sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif;
- les moyens de distribution présentent des canaux  
20 aptes à recevoir la composition, les canaux étant ouverts en direction opposée à un axe du dispositif ;
- les moyens de distribution comprennent une paroi présentant des orifices externes ;
- les moyens de distribution sont aptes à entourer les  
25 moyens pour entamer;
- les moyens de distribution sont aptes à coulisser par rapport aux moyens pour entamer suivant une direction axiale du dispositif;
- la chambre gonflable est apte à étendre radialement  
30 les moyens de distribution;
- le dispositif est destiné à administrer une composition dans la paroi d'un vaisseau sanguin tel qu'une artère, notamment une artère portant un stent;
- il s'agit d'un cathéter.

5 On prévoit en outre selon l'invention un dispositif pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal, le dispositif comprenant des moyens aptes à entamer une face interne de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes  
10 dans l'épaisseur de la paroi, ces moyens portant des organes de coupe ou de perforation et étant extensibles radialement par référence à un axe du dispositif, le dispositif comportant des moyens de distribution pour mettre la composition en contact avec les ouvertures, les  
15 moyens de distribution étant extensibles radialement et aptes à entourer les moyens pour entamer.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description suivante de trois modes préférés de réalisation de l'invention donnés à titre  
20 d'exemples non limitatifs.

Exemple 1 :

Les figures 1 et 2 montrent deux cathéters commerciaux dont l'association permet de mettre en œuvre la méthode de l'invention.

25 Dans une première étape le cathéter « cutting balloon™ » (figure 1, Interventional Technologies, US 5,797,935) est avancé dans l'artère au site obstrué par la resténose intra-stent. La chambre gonflable est alors dilatée de façon à écraser la resténose et rétablir un  
30 diamètre acceptable de l'artère. Le cathéter « cutting balloon™ » possède à la surface de la chambre gonflable trois ou quatre lames de rasoirs microchirurgicales. Ces lames sont conçues pour rendre la dilatation de l'artère moins traumatique en pratiquant des microfractures dans la

5 paroi et en diminuant les forces exercées sur l'artère. Lorsque la chambre gonflable est dilatée les lames de rasoirs se déploient radialement et créent des incisions dans le tissu resténotique.

Le cathéter « cutting balloon™ » est alors retiré et  
10 remplacé par le cathéter « Remedy balloon™ » (figure 2, Boston Scientific/SCIMED, US 5,792,105) qui est introduit au site dilaté de l'artère. La chambre gonflable de ce cathéter est dilatée et applique contre les ouvertures borgnes pratiquées dans la paroi de l'artère par le  
15 « cutting balloon™ » des canaux dont une face contient une paroi présentant des orifices externes. La composition est alors distribuer par les canaux et mise en contact avec les cellules de la paroi de l'artère par l'intermédiaire des orifices.

20 Les deux cathéters utilisés sont donnés à titre d'exemples non limitatifs. En particulier les cathéters « expandable and compressible atherectomy catheter » (US 5,556,408), « universal dilator with reciprocal incisor » (US 5,556,405), « Angioplasty balloon with light incisor »  
25 (US 5,624,433), « improved vascular incisor/dilator » (US 5,649,941), « universal dilator with expandable incisor » (US 5,697,944), « device and method for transecting a coronary artery » (US 5,713,913) pourront être utilisés en remplacement de « cutting balloon™ ». Les cathéters «  
30 infiltrator® » (Interventional Technologies), « Crescendo™ » (Cordis), « InfusaSleeve™ » (LocalMed), « Dispatch catheter™ » (Boston Scientific/SCIMED), « Hydrogel-coated balloon catheter™ » (Boston

5 Scientific/SCIMED) pourront être utilisés en remplacement de « Remedy balloon™ ».

Exemple 2 :

- les figures 3 à 10 montrent différentes étapes de mise en œuvre de la méthode selon l'invention au moyen d'un premier mode de réalisation du cathéter selon l'invention ;

Le cathéter 2 présente une extrémité distale destinée à être introduite dans le conduit à traiter. Cette extrémité comporte un outil interne 4 comprenant un ballon 6 de forme générale cylindrique allongée, arrondie à ses deux extrémités axiales. Le ballon 6 est monté sur un tube 8 le traversant de part en part suivant son axe. Une extrémité distale 10 du tube émerge de l'extrémité distale du ballon. De façon connue en soi pour les cathéters, le tube 8 est creux et est en communication de fluide avec l'intérieur du ballon. De la sorte, le ballon peut être gonflé par aménée de liquide à travers le tube, à partir de l'extrémité proximale du cathéter, non-illustrée. Le gonflement du ballon entraîne son extension radiale par référence à l'axe du cathéter .

Le ballon 6 porte sur sa paroi, en saillie de la face externe, des organes 16 aptes à entamer la face interne 12 d'une paroi d'un conduit du corps humain, tel qu'une artère 14. Les organes sont en l'espèce des organes de perforation conformés en pointe, par exemple constitués par des cristaux.

L'extrémité distale du cathéter comporte de plus un outil externe 20. Cet outil est qualifié d'« externe » car il est destiné à s'étendre autour de l'outil interne 4.

5 Mais il est bien entendu destiné à s'étendre dans le conduit 14, tout comme l'autre outil. L'outil externe 20 comprend un manchon 22 ayant une paroi souple elle aussi de forme générale cylindrique allongée. Cette paroi 22 est creuse en son centre. Elle est ouverte à son extrémité  
10 distale et a une extrémité proximale fermée de forme arrondie.

La paroi 22 présente, ménagés dans son épaisseur, des canaux allongés rectilignes 24 s'étendant parallèlement à l'axe du cathéter. Ces canaux ont un profil transversal  
15 (dans un plan perpendiculaire à l'axe) en forme générale de « U », le fond du canal correspondant à la base du « U » s'étendant du côté de l'axe.

Comme on le voit notamment sur la figure 9, le manchon 22 est relié à un tube 26 par son extrémité proximale. Le  
20 tube 8 de l'outil interne est reçu à coulissement dans le tube 26 de l'outil externe.

Le manchon souple est extensible radialement de sorte qu'il peut accroître son diamètre.

Chaque canal 24 est en communication de fluide avec  
25 l'extrémité proximale du cathéter via une chambre de répartition 28 et via le tube 26 pour permettre l'amenée dans chaque canal d'une composition liquide à administrer à la paroi du vaisseau.

A l'extrémité proximale du cathéter de l'invention,  
30 celui-ci comprend des moyens d'actionnement et de commande de l'extrémité distale, ainsi que des moyens d'injection de fluides. Cette extrémité proximale s'étend à l'extérieur du corps du patient et est manipulée par le personnel effectuant l'intervention chirurgicale.

5 Le cathéter qui vient d'être décrit est employé de la façon suivante pour mettre en œuvre la méthode selon l'invention.

On suppose que le conduit 14 à traiter est une artère coronaire humaine. Le tronçon à traiter présentait une plaque d'athérome qui a été traitée par expansion au moyen d'un cathéter à ballon d'un type classique, puis par la pose d'une stent maillé 30 d'un type connu en soi et dont la trace dans le plan de coupe est visible sur les figures 3 à 10. A la suite de la pose du stent, une cicatrisation excessive 32 du tronçon traité est intervenue, réduisant le diamètre interne de l'artère et réduisant la section disponible pour la circulation du sang. La méthode selon l'invention vise à limiter la reformation d'une cicatrisation excessive. Elle est destinée à traiter la resténose en prévenant la re-resténose.

En référence à la figure 3, on achemine dans l'artère en regard du tronçon à traiter l'extrémité distale 2 du cathéter. L'outil interne 4 avec le ballon dégonflé, s'étend dans l'outil externe 20, coaxialement à celui-ci.

25 En référence à la figure 4, une fois l'extrémité distale placée en regard du tronçon, on fait coulisser vers l'arrière l'outil externe 20 pour dégager l'outil interne 4.

Comme l'illustre la figure 5, on gonfle ensuite le ballon 6 pour augmenter son diamètre de sorte que l'artère retrouve un diamètre interne acceptable et que les organes de perforation 16 pénètrent dans la face interne de l'artère. Ces organes réalisent des ouvertures borgnes radiales 36 dans l'épaisseur de la paroi de l'artère, à

5 partir de sa face interne. Ces ouvertures s'étendent donc  
au cœur de cette paroi. Les ouvertures 36 ont été  
illustrées sur la figure 6. Elles sont bien sûr plus  
petites et en plus grand nombre que ce qui a été illustré.

10 En référence à la figure 7, on dégonfle ensuite le  
ballon 6 pour réduire son diamètre.

On fait alors à nouveau coulisser axialement vers  
l'avant l'outil externe 20 pour qu'il entoure l'outil  
interne, comme le montre la figure 8.

15 Un fois l'outil externe en place, on gonfle à nouveau  
le ballon 6, ce qui provoque l'expansion du manchon  
d'administration 22 comme le montre la figure 9, les canaux  
venant se plaquer contre la face interne de l'artère qui  
ferme ainsi la face ouverte de chaque canal. On injecte  
alors dans le manchon 22 la composition à administrer.  
20 Cette composition circule dans les canaux 24 et se diffuse  
dans toutes les ouvertures borgnes 36, ainsi que contre la  
face interne de l'artère. Cette étape de gonflage et  
d'administration dure un très court instant, sachant que la  
circulation du sang dans l'artère ne doit pas être  
25 interrompue trop longtemps.

Immédiatement après, on dégonfle le ballon 6 afin de  
rétracter le manchon 22. On procède ensuite à l'extraction  
du cathéter comme illustré sur la figure 10.

30 On expliquera plus loin quels types de composition  
peuvent être administrées par cette méthode. On va de suite  
décrire un deuxième mode de réalisation du cathéter en  
référence aux figures 11 à 20.

Exemple 3 :

- 5           - les figures 11 et 12 montrent les bras et le  
ballon, respectivement à l'état dégonflé et gonflé,  
d'un cathéter selon un deuxième mode de réalisation  
de l'invention ;
- 10           - la figure 13 est une vue avec plus de détails des  
bras de la figure 11;
- La figure 14 est une vue en perspective d'un  
tronçon de bras du cathéter de la figure 13 ;
- La figure 15 est une vue en section transversale de  
l'ensemble des bras de la figure 13 ; et
- 15           - Les figures 16 à 20 illustrent des étapes de mise  
en œuvre de la méthode de l'invention au moyen du  
cathéter des figures 11 à 15.

Dans ce mode de réalisation, les références numériques  
des éléments analogues sont augmentées de 100.

20           L'outil interne 104 illustré à la figure 11 comprend  
encore un ballon 6 monté sur un tube 8 en vue de son  
gonflage. L'outil interne comporte de plus des bras 140,  
ici au nombre de trois, portant des organes coupants. Les  
bras sont reliés par leur extrémité proximale à un support  
25 cylindrique commun 142 fixé au tube. Chaque bras a une  
forme allongée en hélice autour de l'axe du cathéter,  
autour du ballon. Les trois bras sont uniformément répartis  
autour de l'axe. Les trois bras 140 sont réalisés en un  
matériau élastiquement flexible. Ils sont au repos lorsque  
30 le ballon est dégonflé comme sur la figure 11. Lorsqu'on  
gonfle le ballon, comme sur la figure 12, les trois bras  
s'écartent élastiquement sous l'effet de la sollicitation  
du ballon. Ils conservent leur forme hélicoïdale mais le  
rayon de l'hélice se trouve augmenté. Chaque bras a



5 localement une forme plate, l'épaisseur du bras s'étendant  
suivant la direction radiale à l'axe. Chaque bras 7 porte  
sur sa face externe des organes coupants constitués ici par  
des arêtes vives 116 s'étendant en relief et en saillie de  
la face externe. Chaque arête 116 est rectiligne allongée  
10 et s'étend de l'un à l'autre des bords du bras. Les arêtes  
sont orientées ici parallèlement à l'axe du cathéter.  
Toutes les arêtes sont donc parallèles entre elles et  
s'étendent d'avant en arrière. La figure 15 montre la  
disposition des arêtes et des bras dans l'hypothèse où le  
15 cathéter comporte cinq bras.

En référence aux figures 16 à 20, l'outil externe 120  
du cathéter comprend encore ici un manchon creux en son  
centre pour pouvoir y recevoir l'outil interne 104. La  
paroi souple est extensible radialement et creuse suivant  
20 son épaisseur. Les deux faces interne et externe de la  
paroi sont continues mais la face externe présente des  
orifices 124 pour l'administration de la composition.

La méthode selon l'invention est mise en œuvre à  
l'aide de ce cathéter de la façon suivante.

25 On suppose que l'on se place dans le même contexte  
médical que dans le premier mode de réalisation.

L'outil interne 104 se trouvant initialement à  
l'intérieur de l'outil externe 120, on introduit  
l'extrémité distale du cathéter en regard du tronçon à  
30 traiter, comme illustré à la figure 16.

En référence à la figure 17, on gonfle ensuite le  
ballon 6 pour étendre radialement l'ensemble du cathéter,  
notamment l'outil externe 120, ce qui augmente le diamètre  
interne de l'artère.

5 Le ballon demeurant à l'état gonflé, on fait coulisser l'outil externe 120 axialement vers l'arrière pour mettre les bras 140 directement en regard de l'artère, comme on le voit sur la figure 18.

10 On gonfle ensuite davantage le ballon pour augmenter encore son diamètre de sorte que les arêtes vives 116 entament la paroi de l'artère à partir de sa face interne et y réalisent des ouvertures borgnes 36, allongées suivant la direction longitudinale de l'artère, compte-tenu de l'orientation des arêtes vives. Les ouvertures prennent ici  
15 la forme d'incisions illustrées grossièrement à la figure 20. L'orientation de ces incisions parallèlement à la direction longitudinale de l'artère facilite l'administration de la composition.

20 Ensuite, en référence à la figure 19, on dégonfle partiellement le ballon et on fait coulisser sur celui-ci l'outil externe axialement vers l'avant.

En référence également à la figure 19, on gonfle à nouveau le ballon et on injecte dans l'outil externe la composition à administrer. Cette composition remplit  
25 l'épaisseur de la paroi du manchon puis s'échappe à travers les orifices 124 pour entrer en contact avec la face interne de l'artère et les ouvertures borgnes. On dégonfle ensuite le ballon et on retire le cathéter, comme sur la figure 20. Comme dans le premier mode, l'étape de  
30 l'administration de la composition a une durée très brève.

Le dispositif de l'invention permet l'administration *in vivo* de compositions, notamment pharmaceutiques. Selon un mode préféré, il s'agit de compositions destinées à la mise en œuvre de traitement de thérapie génique qui

5 renferment au moins un acide nucléique, généralement  
recombiné. Un acide nucléique est dit recombinaé lorsqu' il  
renferme au moins une séquence codant pour un polypeptide  
d'intérêt (le gène) placée sous le contrôle de séquences  
permettant son expression dans des cellules cibles. D'une  
10 manière générale, l'acide nucléique qui renferme un tel  
gène est un vecteur qui permet le transfert dudit gène et  
son expression dans les cellules cibles.

Par « acide nucléique », on entend désigner un  
fragment d'ADN et/ou d'ARN, double brin ou simple brin,  
15 linéaire ou circulaire, naturel isolé ou de synthèse,  
désignant un enchaînement précis de nucléotides, modifiés  
ou non, permettant de définir un fragment ou une région  
d'un acide nucléique sans limitation de taille. Selon un  
mode de réalisation préféré, cet acide nucléique est choisi  
20 parmi le groupe consistant en un cADN ; un ADN génomique ;  
un ADN plasmidique ; un ARN messenger ; un ARN antisens; un  
ribozyme; un ARN de transfert; un ARN ribosomique; ou un  
ADN codant pour de tels ARN ; un polynucléotide libre de  
tout composé facilitant son introduction dans les cellules;  
25 un acide nucléique associé à au moins un polypeptide,  
notamment un polypeptide d'origine virale, et plus  
particulièrement d'origine adénovirale ou rétrovirale,  
préféablement un acide nucléique incorporé dans une  
particule virale infectieuse, ou un polypeptide  
30 synthétique; un acide nucléique associé à un ligand.

De façon préférée, selon la présente invention,  
« acide nucléique » désigne un vecteur recombinant  
d'origine plasmidique ou virale. Le choix des plasmides

5 utilisables dans le cadre de la présente invention est  
vaste. Il peut s'agir de vecteurs de clonage et/ou  
d'expression. D'une manière générale, ils sont connus de  
l'homme du métier et nombre d'entre eux sont disponibles  
10 commercialement, mais il est également possible de les  
construire ou les modifier par les techniques de  
manipulation génétique. On peut citer à titre d'exemples  
les plasmides dérivés de pBR322 (Gibco BRL), pUC (Gibco  
BRL), pBluescript (Stratagène), pREP4, pCEP4 (Invitrogene)  
ou encore p Poly (Lathe et al., 1987, Gene 57, 193-201). De  
15 préférence, un plasmide mis en oeuvre dans le cadre de la  
présente invention contient une origine de réplication  
assurant l'initiation de la réplication dans une cellule  
productrice et/ou une cellule hôte (par exemple, on  
retiendra l'origine ColE1 pour un plasmide destiné à être  
20 produit dans *E. coli* et le système oriP/EBNA1 si l'on  
désire qu'il soit autoréplcatif dans une cellule hôte  
mammifère, (Lupton et Levine, 1985, Mol. Cell. Biol. 5,  
2533-2542 ; Yates et al., Nature 313, 812-815). Il peut en  
outre comprendre un gène de sélection permettant de  
25 sélectionner ou identifier les cellules transfectées (par  
exemple complémentation d'une mutation d'auxotrophie, gène  
codant pour la résistance à un antibiotique). Bien entendu,  
il peut comprendre des éléments supplémentaires améliorant  
son maintien et/ou sa stabilité dans une cellule donnée  
30 (séquence *cer* qui favorise le maintien sous forme de  
monomère d'un plasmide (Summers et Sherrat, 1984, Cell 36,  
1097-1103), séquences d'intégration dans le génome  
cellulaire .

5        S'agissant d'un vecteur viral, on peut envisager un  
vecteur dérivant d'un poxvirus (par exemple virus de la  
vaccine, notamment MVA, canaripox), d'un adénovirus, d'un  
rétrovirus, d'un virus de l'herpès, d'un alphavirus (par  
exemple virus de la famille des Togavirus, notamment  
10 Semliki Forest virus), d'un foamy virus ou d'un virus  
associé à l'adénovirus. On aura de préférence recours à un  
vecteur non répliatif et non intégratif. A cet égard, les  
vecteurs adénoviraux conviennent tout particulièrement à la  
mise en œuvre de la présente invention. Toutefois, il  
15 convient de noter ici que dans le cadre de la mise en œuvre  
de la présente invention, la nature du vecteur revêt peu  
d'importance.

Les rétrovirus ont la propriété d'infecter et de  
s'intégrer majoritairement dans les cellules en division et  
20 à cet égard sont particulièrement appropriés pour  
l'application visant à agir sur le phénomène de la  
resténose. Un rétrovirus recombinant utilisable dans le  
cadre de l'invention comporte généralement les séquences  
LTR, une région d'encapsidation et la séquence  
25 nucléotidique selon l'invention placée sous le contrôle du  
LTR rétroviral ou d'un promoteur interne tels que ceux  
décrits ci-après. Il peut dériver d'un rétrovirus d'une  
origine quelconque (murin, primate, félin, humain, etc.) et  
en particulier du MoMuLV (Moloney murine leukemia virus),  
30 MVS (Murine sarcoma virus) ou Friend murine retrovirus  
(Fb29). Il est propagé dans une lignée d'encapsidation  
capable de fournir en trans les polypeptides viraux gag,  
pol et/ou env nécessaires à la constitution d'une particule  
virale. De telles lignées sont décrites dans la littérature

5 (PA317, Psi CRIP GP + Am-12 etc...). Le vecteur rétroviral selon l'invention peut comporter des modifications notamment au niveau des LTR (remplacement de la région promotrice par un promoteur eucaryote) ou de la région d'encapsidation (remplacement par une région  
10 d'encapsidation hétérologue, par exemple de type VL30) (voir les demandes françaises FR 94 08300 et FR 97 05203).

On pourra également avoir recours à un vecteur adénoviral défectif pour la réplication, c'est à dire dépourvu de tout ou partie d'au moins une région  
15 essentielle à la réplication sélectionnée parmi les régions E1, E2, E4 et/ou L1-L5. Une délétion de la région E1 est préférée. Mais elle peut être combinée à d'autres modification(s) / délétion(s) touchant notamment tout ou partie des régions E2, E4 et/ou L1-L5, dans la mesure où  
20 les fonctions essentielles défectives sont complémentées en trans au moyen d'une lignée de complémentation et/ou d'un virus auxiliaire afin d'assurer la production des particules virales d'intérêt. A cet égard, on peut avoir recours aux vecteurs de l'art antérieur tels que par  
25 exemple ceux décrits dans les demandes internationales WO 94/28152 et WO 97/04119. A titre illustratif, la délétion de la majorité de la région E1 et de l'unité de transcription E4 est tout particulièrement avantageuse. Dans le but d'augmenter les capacités de clonage, le  
30 vecteur adénoviral peut en outre être dépourvu de tout ou partie de la région E3 non essentielle. Selon une autre alternative, on peut mettre en œuvre un vecteur adénoviral minimal retenant seulement les séquences essentielles à l'encapsidation, à savoir les ITRs (Inverted Terminal

5 Repeat) 5' et 3' et la région d'encapsidation. Par  
ailleurs, l'origine du vecteur adénoviral selon  
l'invention, peut être variée aussi bien du point de vue de  
l'espèce que du sérotype. Il peut dériver du génome d'un  
adénovirus d'origine humaine ou animale (par exemple  
10 canine, aviaire, bovine, murine, ovine, porcine, simienne)  
ou encore d'un hybride comprenant des fragments de génome  
adénoviral d'au moins deux origines différentes. On peut  
citer plus particulièrement les adénovirus CAV-1 ou CAV-2  
d'origine canine, DAV d'origine aviaire ou encore Bad de  
15 type 3 d'origine bovine (Zakharchuk et al., Arch. Virol.,  
1993, 128: 171-176 ; Spibey et Cavanagh, J. Gen. Virol.,  
1989, 70: 165-172 ; Jouvenne et al., Gene, 1987, 60: 21-28  
; Mittal et al., J. Gen. Virol., 1995, 76: 93-102).  
Cependant, on préférera un vecteur adénoviral d'origine  
20 humaine dérivant de préférence d'un adénovirus de sérotype  
C, notamment de type 2 ou 5. Un vecteur adénoviral selon la  
présente invention peut être généré in vitro dans  
Escherichia coli (E. coli) par ligation ou recombinaison  
homologue (voir par exemple WO 96/17070) ou encore par  
25 recombinaison dans une lignée de complémentation. Les  
différents vecteurs adénoviraux ainsi que leurs techniques  
de préparation sont connus (voir par exemple Graham et  
Prevect, 1991, in Methods in Molecular Biology, vol 7, p  
109-128 ; Ed : E.J. Murey, The Human Press Inc).

30 S'agissant d'un vecteur non viral, il concernera plus  
spécifiquement le cas selon lequel un vecteur plasmidique  
tel que présenté ci-dessus est associé à un composé ou une  
combinaison de plusieurs composés permettant de faciliter  
son transfert à l'intérieur des cellules. De tels composés

5 permettent en particulier d'améliorer l'efficacité  
transfectionnelle et/ou la stabilité d'un vecteur,  
particulièrement d'un vecteur d'origine plasmidique, et/ou  
la protection dudit vecteur *in vivo* à l'égard du système  
immunitaire de l'organisme hôte (Rolland A, Critical  
10 reviews in Therapeutic Drug Carrier System, 15, (1998),  
143-198). Ces substances s'associent aux acides nucléiques  
par interaction électrostatique, hydrophobe, cationique,  
covalente ou préférentiellement non covalente. De telles  
substances sont largement documentées dans la littérature  
15 accessible à l'homme du métier (voir par exemple Felgner et  
al., 1987, Proc. West. Pharmacol. Soc. 32, 115-121 ;  
Hodgson et Solaiman , 1996, Nature Biotechnology 14, 339-  
342 ; Remy et al., 1994, Bioconjugate Chemistry 5, 647-  
654). A titre illustratif, mais non limitatif, il peut  
20 s'agir de polymères cationiques, de lipides cationiques,  
mais également de liposomes, de protéines nucléaires ou  
virales ou encore de lipides neutres. Ces substances  
peuvent être utilisées seules ou en combinaison. Des  
exemples de tels composés, ainsi que de méthodes permettant  
25 de mesurer leur capacité à améliorer l'efficacité  
transfectionnelle et/ou la stabilité d'un vecteur donné,  
sont notamment disponibles dans les demandes de brevet WO  
98/08489, WO 98/17693, WO 98/34910, WO 98/37916, WO  
98/53853, EP 890362 ou WO 99/05183. Il peut notamment  
30 s'agir de substances lipidiques telles que le DOTMA  
(Felgner et al., 1987, PNAS, 84, 7413-7417), le DOGS ou  
Transfectam™ (Behr et al., 1989, PNAS, 86, 6982-6986), de  
la DMRIE ou DORIE (Felgner et al., 1993, Methods, 5, 67-  
75), du DC-CHOL (Gao et Huang, 1991, BBRC, 179, 280-285),



5 du DOTAP™ (McLachlan et al., 1995, Gene Therapy, 2, 674-622) ou de la Lipofectamine™. Il peut également s'agir d'un polymère cationique tel que par exemple la polyamidoamine (Haensler et Szoka, Bioconjugate Chem. 4 (1993), 372-379), un polymère "dendrimer" (WO 95/24221), du  
10 polyéthylène imine ou du polypropylène imine (WO 96/02655), du chitosan, un poly(aminoacide) comme la polylysine (US-5,595,897 or FR- 2 719 316) ; un composé polyquaternaire ; la protamine; les polyimines; le polyéthylène imine ou le polypropylène imine (WO 96/02655); les polyvinylamines; les  
15 polymères polycationiques substitués par le DEAE, comme les pullulanes, les celluloses; la polyvinylpyridine; les polyméthacrylates; les polyacrylates; les polyoxéthanes; le polythiodiethylaminomethylethylene (P(TDAE)); la polyhistidine; la polyornithine; le poly-p-aminostyrène;  
20 les polyoxéthanes; les co-polyméthacrylates (par exemple les copolymères d'HPMA; N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide); les composés décrits dans US-A-3,910,862, les complexes de polyvinylpyrrolide de la DEAE avec le méthacrylate, le dextran, l'acrylamide, les polyimines,  
25 l'albumine, le 1-diméthylaminométhylmethacrylate et le chlorure d'ammonium de polyvinylpyrrolidone-méthylacrylamino-propyltriméthyl; les polyamidoamines; les composés télomériques (demande de brevet EP 98401471.2). Néanmoins, cette liste n'est pas exhaustive et d'autres  
30 polymères cationiques connus peuvent être utilisés pour obtenir les complexes d'acides nucléiques de l'invention. De plus ces lipides et polymères cationiques peuvent être fluorinés (voir par exemple WO 98/34910). Dans un cas avantageux, de tels vecteurs non-viraux renferment en outre

5 un adjuvant tel que par exemple un lipide neutre, zwitterionique ou chargé négativement. Ces lipides neutres, zwitterioniques ou chargés négativement peuvent être, par exemple, sélectionnés dans le groupe comprenant les phospholipides naturels d'origine animale ou végétale, tels  
10 que la phosphatidylcholine, la phosphocholine, la phosphatidyléthanolamine, la sphingomyéline, la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol, la céramide ou la cérébroside et leurs analogues ; les phospholipides synthétiques qui comportent généralement, mais non  
15 exclusivement deux chaînes d'acide gras identiques, tels que la dimyristoylphosphatidylcholine, la dioleoylphosphatidylcholine, la dipalmitoylphosphatidylcholine, la distearoylphosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine  
20 (PE) et le phosphatidylglycérol, et leurs analogues ; la phosphatidylcholine, la cardiolipine, la phosphatidyléthanolamine, mono-, di- ou triacylglycérol, et l'alpha-tocophérol et leurs analogues ; le phosphatidylglycérol, l'acide phosphatidique ou l'analogue  
25 d'un phospholipide similaire ; le cholestérol, les glycolipides, les acides gras, les sphingolipides, les prostaglandines, les gangliosides, les niosomes, ou tout autre amphiphile naturel ou synthétique.

30 Par «acide nucléique renfermant une séquence codant pour un polypeptide d'intérêt », on entend indiquer que ledit acide nucléique comprend un gène codant pour un polypeptide d'intérêt, et des éléments d'expression d'undit

5 gène. Le terme « polypeptide » s'entend sans restriction  
quant à sa taille ou son degré de glycosylation.

Dans le cas où l'acide nucléique comprend une séquence  
codant pour un polypeptide d'intérêt, il convient de  
préciser que ledit acide nucléique comporte en outre les  
10 éléments nécessaires afin d'assurer l'expression de ladite  
séquence après transfert dans une cellule cible, notamment  
des séquences promotrices et/ou des séquences de régulation  
efficaces dans ladite cellule, et éventuellement les  
séquences requises pour permettre l'excrétion ou  
15 l'expression à la surface des cellules cibles dudit  
polypeptide. Les éléments nécessaires à l'expression sont  
constitués par l'ensemble des éléments permettant la  
transcription de la séquence nucléotidique en ARN et la  
traduction de l'ARNm en polypeptide, notamment les  
20 séquences promotrices et/ou des séquences de régulation  
efficaces dans ladite cellule, et éventuellement les  
séquences requises pour permettre l'excrétion ou  
l'expression à la surface des cellules cibles dudit  
polypeptide. Ces éléments peuvent être régulables ou  
25 constitutifs. Bien entendu, le promoteur est adapté au  
vecteur retenu et à la cellule hôte. On peut citer, à titre  
d'exemples, les promoteurs eucaryotes des gènes PGK  
(Phospho Glycérate Kinase), MT (metallothioneine ; Mc Ivor  
et al., 1987, Mol. Cell Biol., 7, 838-848),  $\alpha$ -1  
30 antitrypsine, CFTR, les promoteurs du gène codant pour la  
créatine kinase musculaire, pour l'actine, pour les  
immunoglobulines, pour la  $\beta$ -actine (Tabin et al., 1982,  
Mol. Cell Biol., 2, 426-436), SR $\alpha$  (Takebe et al., 1988,

5 Mol. Cell. Biol., 8, 466-472), le promoteur précoce du  
virus SV40 (Simian Virus), le LTR du RSV (Rous Sarcoma  
Virus), le promoteur de MPSV, le promoteur TK-HSV-1, le  
promoteur précoce du virus CMV (Cytomegalovirus), les  
10 promoteurs du virus de la vaccine p7.5K pH5R, pK1L, p28,  
p11 et les promoteurs adénoviraux E1A et MLP ou une  
combinaison desdits promoteurs. Le promoteur précoce du  
CytomégaloVirus (CMV) est tout particulièrement préféré.  
Il peut également s'agir d'un promoteur stimulant  
l'expression du gène spécifiquement dans une cellule  
15 musculaire lisse. On peut citer notamment les promoteurs  
des gènes de l' $\alpha$ -actine des muscles lisses (Foster et al.,  
1992, J. Biol. Chem. 267, 11995-12003 ; Shimizu et al.,  
1995, J. Biol. Chem. 270, 7631-7643), de la chaîne lourde  
de myosine de muscle lisse (Kato et al., 1994, J. Biol.  
20 Chem. 269, 30538-30545) de la desmine (EP0 999 278 ;  
Mericskay et al., 1999, Current Topics in Pathology Vol 93  
p7-17 Eds Desmoulière et Tuchweber, Springer-Verlag Berlin  
Heidelberg) et du SM22 $\alpha$  (Kim et al., 1997, J. Clin. Invest.  
100, 1006-14). S'agissant de promoteurs spécifiques on peut  
25 plus particulièrement envisager des promoteurs chimériques  
permettant une expression dans les cellules musculaires  
lisses à la fois forte et spécifique. Il est également  
possible d'utiliser une région promotrice tissu-spécifique  
et/ou activable dans des conditions définies. La  
30 littérature procure un grand nombre d'informations  
relatives à de telles séquences promotrices. Par ailleurs,  
ledit acide nucléique peut renfermer au moins deux  
séquences, identiques ou différentes, présentant une  
activité de promoteur transcriptionnel et/ou au moins deux

5 séquences codant pour un polypeptide d'intérêt, identiques  
ou différentes, situées l'une par rapport à l'autre de  
manière contiguë, éloignée, dans le même sens ou en sens  
inverse, pour autant que la fonction de promoteur  
transcriptionnel ou la transcription desdites séquences ne  
10 soit pas affectée. Dans le cas où l'acide nucléique  
renferme au moins deux séquences codant pour un  
polypeptide, il convient de noter que l'une d'entre elles  
au moins doit coder pour un polypeptide d'intérêt tel que  
défini selon la présente invention (i.e. ayant au moins une  
15 activité anti-proliférative), les autres séquences quant à  
elles peuvent également coder pour un tel polypeptide, ou  
pour tout autre polypeptide que l'homme du métier jugera  
utile d'exprimer dans le cadre des techniques de  
l'invention (par exemple un polypeptide ayant une activité  
20 anti-migratoire). De même, dans ce type de construction  
d'acide nucléique, il est possible d'introduire des  
séquences nucléiques « neutres » ou introns qui ne nuisent  
pas à la transcription et sont épissées avant l'étape de  
traduction. De telles séquences et leurs utilisations sont  
25 décrites dans la littérature (WO 94/29471). Ledit acide  
nucléique pourra également renfermer des séquences requises  
pour le transport intracellulaire, pour la réplication  
et/ou pour l'intégration, pour la sécrétion, pour la  
transcription ou la traduction. De telles séquences sont  
30 bien connues de l'homme du métier. Par ailleurs, les acides  
nucléiques utilisables selon la présente invention peuvent  
également être des acides nucléiques modifiés de sorte  
qu'il ne leur est pas possible de s'intégrer dans le génome  
de la cellule cible ou des acides nucléiques stabilisés à

5 l'aide d'agents, tels que par exemple la spermine, qui en  
tant que tels n'ont pas d'effet sur l'efficacité de la  
transfection. Dans le cadre de la présente invention, il  
est possible d'utiliser l'intégralité ou une partie  
10 seulement de la séquence d'acide nucléique codant pour le  
polypeptide d'intérêt, ou un polypeptide dérivé ou muté,  
dans la mesure où la fonction et les propriétés anti-  
prolifératives ou antimigratoires de ce polypeptide sont  
conservées. Au sens de la présente invention, on entend par  
mutation, une délétion et / ou une substitution et / ou une  
15 addition d'un ou plusieurs nucléotides. De même, il est  
envisageable d'utiliser une séquence codant pour un  
polypeptide hybride provenant de la fusion de la séquence  
codant pour un polypeptide d'intérêt selon l'invention et  
de la séquence codant pour un polypeptide d'un autre type  
20 (par exemple, cytotoxique, d'ancrage membranaire, de  
sécrétion).

« séquence codant pour un polypeptide d'intérêt ou  
gène » : concernant l'application cardiovasculaire  
(resténose) les gènes intéressants seront ceux codant pour  
25 des inhibiteurs de la migration et de la prolifération des  
cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, ceux  
présentant une activité vasoprotectrice, cytostatique,  
proapoptotique, cytotoxique. Des exemples sont proposés  
ci-dessous ou dans les documents suivants dont les contenus  
30 font partie intégrante de la demande par référence : Kibbe  
et al., 2000, Circ. Res. 86, 829-33 ; Macejak et al., 1999,  
J. Virol. 73, 7745-51 ; Claudio et al., 1999, Circ. Res.  
85, 1032-9 ; Perlman et al., 1999, Gene Ther. 6, 758-63.

Des exemples de polypeptides codés par le gène  
35 d'intérêt, pouvant être utilisés dans la cassette

5 d'expression de la présente invention, incluent, sans limitation :

- 10 - des polypeptides impliqués dans le cycle cellulaire tel que p21, p16, le produit d'expression du gène du rétinoblastome (Ab), des inhibiteurs de kinase, de préférence du type dépendant de cycline GAX, GAS-1, GAS-3, GAS-6, GADD-45, GADD-153 et cycline A, B et D, des inhibiteurs de c-myc, c-myb, Cdk et H-ras
- 15 - des polypeptides impliqués dans l'apoptose, comme p53, Bas, Bcl2, Bcl1X, Bad ou d'autres antagonistes,
- 20 - des polypeptides angiogéniques, tels que les membres de la famille des facteurs de croissance endothéliaux (VEGF), des facteurs de croissance transformant (TGF et particulièrement TGF $\alpha$  et  $\beta$ ), des facteurs de croissance épithéliaux (EGF), des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF, et particulièrement FGFA et FGFb), des facteurs de nécroses des tumeurs (TNF et particulièrement TNF $\alpha$  et TNF $\beta$ ), des protéines de la famille CCN (qui  
25 inclut CTGF, Cyr61, Nov, Elm-1, Cop-1 et Wisp-3), les facteurs de dispersion/facteurs de croissance d'hépatocyte (SH/HGF), l'angiogénine, l'angiopoïétine (en particulier 1 et 2), l'angiotensine-2, cytokines (qui incluent en  
30 particuliers les interférons  $\beta$  et  $\gamma$ ),
- 35 - des polypeptides capables de diminuer ou d'inhiber une prolifération cellulaire, qui incluent des anticorps, des toxines, des immunotoxines, des polypeptides inhibants, les produits d'expression d'oncogène (ras, MAP kinase, les récepteurs tyrosine kinase, les facteurs de croissance), le

- 5           ligand de fas, des produits de gène suicide (par exemple, HSV-tk, cytosine désaminase),
- des polypeptides capables de diminuer ou d'inhiber une migration cellulaire,
  - des polypeptides capables de moduler ou de réguler l'expression de gènes cellulaires,
  - 10           - des facteurs de coagulation (Facteur VIII, Facteur IX,...),
  - des enzymes tels que l'uréase, la rénine, la thrombine, les métalloprotéinases, les synthases de monoxides d'azote (eNOS ou iNOS), SOD, Catalase, oxygénase d'hème, la famille des lipases lipoprotéines,
  - 15           - les peptides natriurétiques A, B et C
  - des récupérateurs de radicaux oxydés,
  - 20           - des inhibiteurs d'enzymes, tels que l'alpha-antitrypsine, l'antithrombine III, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1, l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP 1-4) ,
  - des facteurs de transcription, tels que les récepteurs nucléaires qui comprennent un domaine de liaison de l'ADN, un domaine de liaison d'un ligand, et un domaine d'activation ou d'inhibition de la transcription (par exemple, des produits fusions dérivés des récepteurs à l'œstrogène, aux stéroïdes ou à la progestérone,
  - 25           - des marqueurs ( $\beta$ -galactosidase, CAT, luciférase, GFP...)
  - 30



5        - et tout polypeptide qui est reconnu dans l'art  
          comme étant utile pour le traitement ou la  
          prévention d'une condition clinique.

          Le polypeptide d'intérêt qui est codé par la séquence  
comprise dans ledit acide nucléique est choisi de  
10 préférence parmi les polypeptides présentant une activité  
antiproliférative ou anti-migratoire, les facteurs  
protéiques vaso-protecteurs, les facteurs protéiques  
angiogéniques et les polypeptides présentant une activité  
d'activation de l'apoptose cellulaire, les cytokines, les  
15 protéines codées par un gène appelé « gène suicide ». Les  
cytokines sont des molécules naturellement produites à la  
suite d'une stimulation antigénique ou d'une réaction  
inflammatoire (Gillis and Williams, 1998, Curr. Opin.  
Immunol., 10, 501-503) dont l'utilité dans le cadre du  
20 traitement de la resténose a été montrée notamment par  
Stéphan D (Mol Med, 1997, 3, 593-9). Selon cette première  
variante de l'invention, le polypeptide d'intérêt désignera  
préférentiellement les interférons  $\beta$  et  $\gamma$  qui ont été  
démonstrés comme capables d'inhiber la prolifération des  
25 cellules musculaires lisses in vitro et in vivo ( Stéphan  
D ; Stopeck A, Cell transplantation, 1997, 6, 1-8).

          Selon une autre variante de l'invention, le  
polypeptide d'intérêt est un polypeptide présentant une  
30 activité anti-migratoire. Selon cette variante de  
l'invention, le polypeptide d'intérêt désignera  
préférentiellement un inhibiteur de metalloprotéinases  
(TIMP1-4) capable d'inhiber la digestion de la matrice



5 extracellulaire et donc de diminuer la migration des  
cellules musculaires lisses de la média vers l'intima  
(Cheng L, 1998, Circulation, 98, 2195-2201).

Selon une autre variante de l'invention, le  
10 polypeptide d'intérêt est un polypeptide présentant une  
activité vaso-protectrice. Selon cette variante de  
l'invention, le polypeptide d'intérêt est  
préférentiellement un vasorelaxant capable de réguler la  
prolifération des cellules musculaires lisses et d'exercer  
15 une action vaso-protectrice en induisant une accumulation  
de cGMP (Hikaru U, 1997, Circulation, 96, 2272-2279).

Selon une autre variante de l'invention, le  
polypeptide d'intérêt est un polypeptide présentant une  
20 activité angiogénique. Les rôles potentiels du facteur  
plaquettaire (PDGF), de la thrombospondine, des facteurs  
fibroblastiques (FGFs), des facteurs de croissance  
transformant (TGF et particulièrement TGF $\alpha$  et  $\beta$ ) et des  
facteurs de croissance épithéliaux (EGF) sur la prévention  
25 de la resténose ont été discutés (Cerek, 1991, Am. J.  
Cardiol., 68, 24-33) et le rôle du facteur de croissance  
endothélial (VEGF) a plus particulièrement été mis en  
évidence in vivo par son action sur la réendothélialisation  
de l'artère lésée (Asahara, Circulation, 1994, 3291-3302)

30

Selon une autre variante de l'invention, le  
polypeptide d'intérêt est un polypeptide codé par un gène

5 appelé « gène suicide ». De nombreux couples gène  
suicide/prodrogue sont actuellement disponibles. On peut  
citer plus particulièrement, les couples (a) thymidine  
kinase du virus herpès simplex de type 1 (TK HSV-1) et  
acyclovir ou ganciclovir (GCV) et (b) cytosine désaminase  
10 (CDase) et 5-fluorocytosine (5FC) ayant démontré une  
capacité à inhiber la prolifération néointimale en modèle  
animal (Takeshi O, 1994, Science, 781-784 ; Harrell R,  
1997, Circulation, 96, 621-627 et les couples purine  
nucleoside phosphorylase d'Escherichia coli (E. Coli) et  
15 6-methylpurine deoxyribonucleoside (Sorscher et al., 1994,  
Gene Therapy 1, 233-238) ; guanine phosphoribosyl  
transférase d'E. coli et 6- thioxanthine (Mzoz et Moolten,  
1993, Human Gene Therapy 4, 589-595) et

Selon un cas avantageux , l'invention concerne le cas  
20 selon lequel ledit polypeptide d'intérêt présente au moins  
une activité enzymatique sélectionnée parmi l'activité  
thymidine kinase, l'activité purine nucléoside  
phosphorylase, l'activité guanine ou uracile ou orotate  
phosphoribosyl transférase et l'activité cytosine  
25 désaminase.

Enfin, le polypeptide d'intérêt peut être un  
polypeptide présentant une activité d'activation de  
l'apoptose cellulaire, et plus particulièrement le ligand  
de Fas qui est capable d'inhiber la formation de néointima  
30 (Luo Z, 1999, Circulation, 99, 1776-1779).

Les séquences codant pour les polypeptides d'intérêt  
de l'invention peuvent être aisément obtenues par clonage,



5 par PCR ou par synthèse chimique selon les techniques  
conventionnelles en usage. Il peut s'agir de gènes natifs  
ou dérivés de ces derniers par mutation, délétion,  
substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides.  
Par ailleurs, leurs séquences sont largement décrites dans  
10 la littérature consultable par l'homme du métier.

Les compositions qui pourront être administrées à  
l'aide du dispositif de l'invention peuvent être formulées  
avec un véhicule acceptable d'un point de vue  
pharmaceutique. Un tel support est préférentiellement  
15 isotonique, hypotonique ou faiblement hypertonique et  
présente une force ionique relativement faible, tel que par  
exemple une solution de sucrose. Par ailleurs, un tel  
support peut renfermer tout solvant, ou liquide aqueux ou  
partiellement aqueux tel que de l'eau stérile non pyrogène.  
20 Le pH de la formulation est en outre ajusté et tamponné  
afin de répondre aux exigences d'utilisation in vivo. La  
formulation peut également inclure un diluant, un adjuvant  
ou un excipient acceptable d'un point de vue  
pharmaceutique, de même que des agents de solubilisation,  
25 de stabilisation, de préservation. Pour une administration  
injectable, on préfère une formulation en solution  
aqueuse, non-aqueuse ou isotonique. Elle peut être  
présentée en dose unique ou en multidoses, sous forme  
liquide ou sèche (poudre, lyophilisat...) susceptible  
30 d'être reconstituée de manière extemporanée par un diluant  
approprié. Selon un mode particulier de l'invention, cette  
composition pourra comporter en outre des quantités  
acceptables d'un point de vue pharmaceutique d'une  
prodrogue capable d'être transformée en molécule

5 cytotoxique par un polypeptide ayant au moins une activité  
cytotoxique. Une telle prodrogue sera notamment  
sélectionnée dans le groupe consistant en l'acyclovir ou  
le ganciclovir (GCV), la cyclophosphamide, la 6-  
10 methylpurine deoxyribonucleoside, la 6-thioxanthine, la  
cytosine ou un de ses dérivés ou l'uracile ou un de ses  
dérivés. De plus, lorsque ladite prodrogue est la 5-  
fluorocytosine (5FC) ou la 5-fluorouracile (5-FU), ledit  
produit de combinaison peut également comprendre une ou  
15 plusieurs substances potentialisant l'effet cytotoxique du  
5-FU. On peut citer en particulier, les drogues inhibant  
les enzymes de la voie de biosynthèse de novo des  
pyrimidines (par exemple celles citées ci-après), les  
drogues telles que la Leucovorin (Waxman et al., 1982, Eur.  
20 J. Cancer Clin. Oncol. 18, 685-692) qui en présence du  
produit du métabolisme du 5-FU (5-FdUMP) augmente  
l'inhibition de la thymidylate synthase ce qui entraîne une  
diminution du pool de dTMP nécessaire à la répllication et  
enfin les drogues telles que le méthotrèxate (Cadman et  
25 al., 1979, Science 250, 1135-1137) qui en inhibant la  
dihydrofolate réductase et en élevant le pool  
d'incorporation de PRPP (phosphoribosylpyrophosphate)  
provoque l'augmentation de 5-FU dans l'ARN cellulaire.

De même la composition à administrer peut en outre  
renfermer une substance sélectionnée dans le groupe  
30 comprenant par exemple la chloroquine, les composées  
protiques comme le propylène glycol, le polyéthylène  
glycol, le glycérol, l'éthanol, le 1-méthyl L-2-pyrrolidone  
et les dérivés de ceux-ci, des composés aprotiques, comme  
par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO), diéthylsulfoxyde,

5 di-n-propylsulfoxyde, diméthylsulfone, sulfolane, diméthyl-  
formamide, diméthylacétamide, tetraméthylurée, acétonitrile  
ou leurs dérivés (voir EP 890 362), les cytokines,  
particulièrement l'interleukine-10 (IL-10) (WO 9956784), la  
hyaluronidase (WO 98/53853) et les inhibiteurs des  
10 nucléases (WO 9956784) comme par exemple l'actine G. Dans  
un autre mode de réalisation de l'invention cette substance  
peut-être un sel et de préférence un sel cationique comme  
par exemple le magnésium ( $Mg^{2+}$ ) (EP 998945) et/ou le  
lithium ( $Li^+$ ). Dans ce cas, la quantité de substance  
15 ionique dans le complexe d'acides nucléiques de l'invention  
varie avantageusement entre 0.1 mM et environ 100 mM, et  
préférentiellement entre 0.1mM et environ 10 mM.

Avantageusement, la composition destinée à être  
20 administrée, en fonction de la nature du vecteur utilisé,  
comprendra :

- lorsque le vecteur est d'origine plasmidique,  
ou vecteur non viral, de 0,01 à 100 mg d'ADN, de  
préférence entre 0,05 à 10 mg et, de manière tout à  
25 fait préférée de 0,5 à 5 mg ;

- lorsque le vecteur est d'origine virale, entre  
 $10^4$  et  $10^{14}$  ufp (unités formant des plages),  
avantageusement entre  $10^5$  et  $10^{13}$  ufp et de préférence  
entre  $10^6$  et  $10^{12}$  ufp.

30 Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de  
nombreuses modifications sans sortir du cadre de celle-ci.

On pourra par exemple utiliser un dispositif selon  
l'invention comprenant un cathéter unique ou deux cathéters  
totalement séparés, l'un pour entamer la paroi, l'autre

5 pour administrer la composition, bien que cela soit cliniquement moins avantageux.

On pourra également appliquer l'invention à d'autres conduits que les vaisseaux sanguins, par exemple, l'invention pourra être applicable à l'urologie et la  
10 gastroentérologie.

Enfin, les moyens pour entamer la paroi pourraient ne pas être seulement mécaniques. Ils pourront par exemple, mettre en œuvre des sources laser, des moyens chimiques ou enzymatiques. Plus particulièrement on pourra utiliser des  
15 enzymes capables de digérer la matrice extracellulaire tels que la collagénase ou la hyaluronidase. L'hydrolyse du collagène et de l'acide hyaluronique par ces enzymes engendre une désorganisation de la matrice extracellulaire et facilite l'accès de la composition aux cellule

## REVENDICATIONS

1. Dispositif (2 ; 102) pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit (14) d'un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (4 ; 104) aptes à entamer une face interne (12) de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes (36) dans une épaisseur de la paroi et des moyens de distribution (20 ; 120) pour mettre la composition en contact avec les ouvertures.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens aptes à entamer (4 ; 104) comprennent des organes de coupe (116) ou de perforation (16).
3. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que les moyens pour entamer (4 ; 104) sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif.
4. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les moyens pour entamer (4 ; 104) sont associés à une chambre gonflable (6 ; 106).
5. Dispositif selon les revendications 2 et 4, caractérisé en ce que les organes de coupe ou de perforation (16) sont portés par une paroi de la chambre gonflable (6).
6. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que les moyens pour entamer comprennent des bras (140) portant les organes de coupe ou de perforation (116).



7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que les bras (140) sont associés à un tube sur lequel est monté une chambre gonflable(8).
- 5 8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les moyens de distribution (120) sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif.
- 10 9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20) présentent des canaux (24) aptes à recevoir la composition, les canaux étant ouverts en direction opposée à un axe du dispositif ou fermés par une paroi contenant des
- 15 orifices.
10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20 ; 120) comprennent une paroi présentant des orifices externes (124).
- 20 11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20 ; 120) sont aptes à entourer les moyens pour entamer (4 ; 104).
- 25 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20 ; 120) sont aptes à coulisser par rapport aux moyens pour entamer (4 ; 104) suivant une direction axiale du dispositif.
- 30 13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le

ballon (4 ; 104) étend radialement les moyens de distribution (20 ; 120).

14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il est  
5 destiné à administrer une composition dans la paroi d'un vaisseau sanguin tel qu'une artère (14), notamment une artère portant un stent (30);

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il s'agit  
10 d'un cathéter.

17. Dispositif (2 ; 102) pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit (14) d'un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens aptes à entamer (4 ; 104) une  
15 face interne de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes (36) dans l'épaisseur de la paroi, ces moyens portant des organes de coupe (116) ou de perforation (16) et étant extensibles radialement par référence à un axe du dispositif, le dispositif  
20 comportant des moyens de distribution (20 ; 120) pour mettre la composition en contact avec les ouvertures, les moyens de distribution étant extensibles radialement et aptes à entourer les moyens pour entamer (4 ; 104).

25

1/6

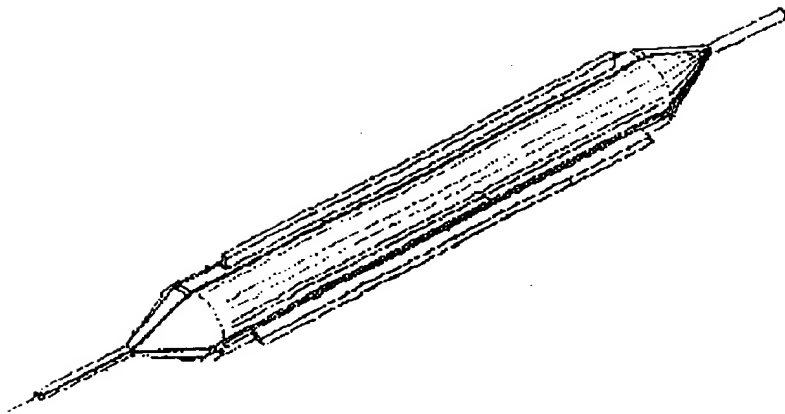


Fig 1

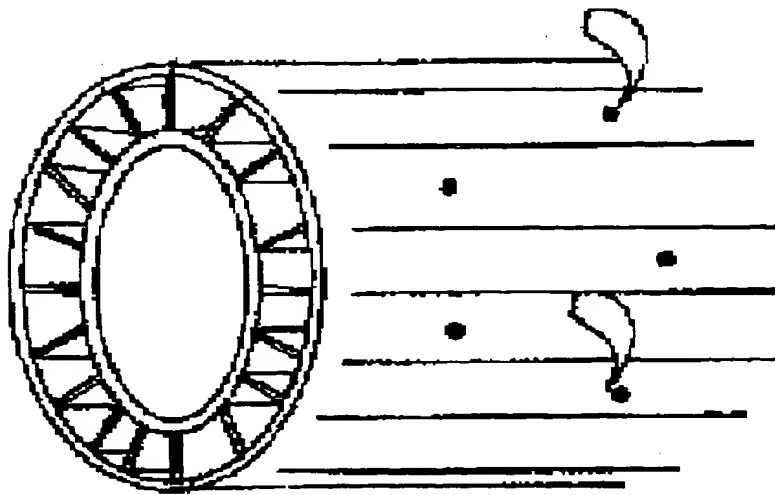
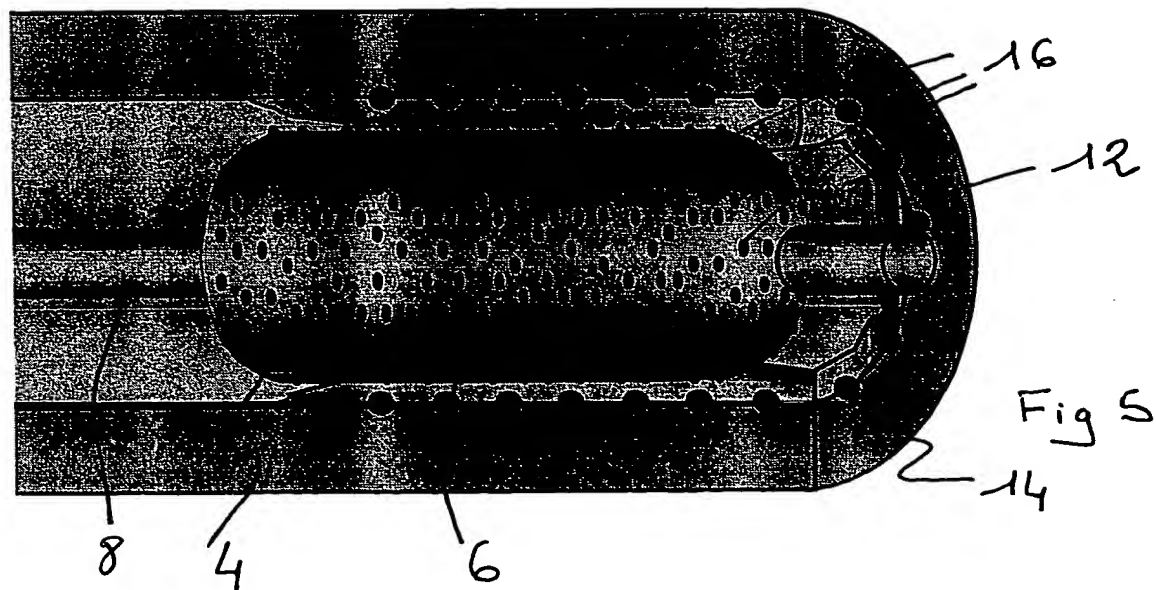
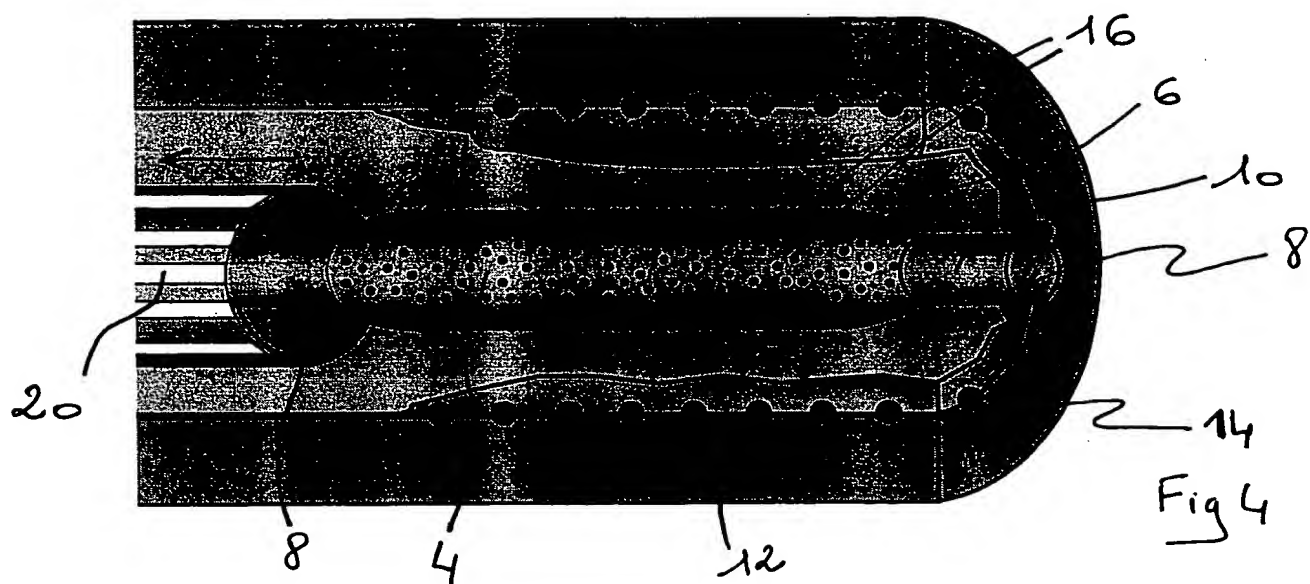
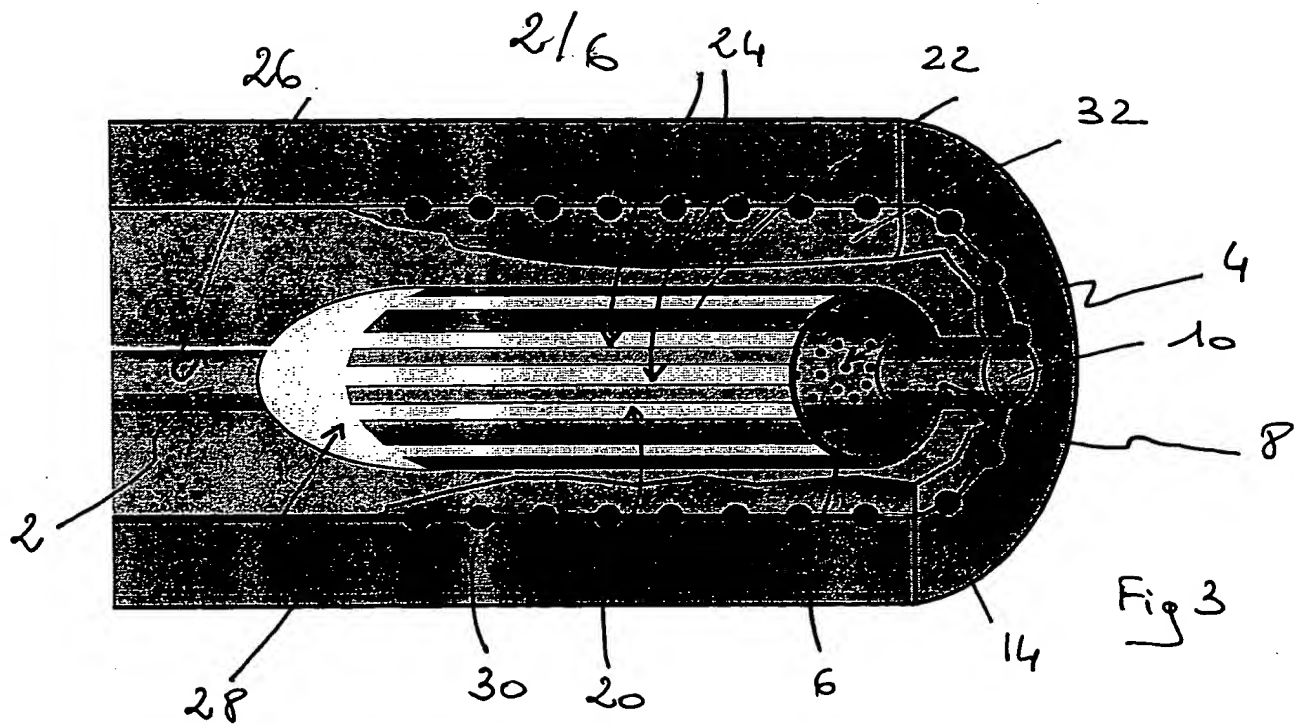
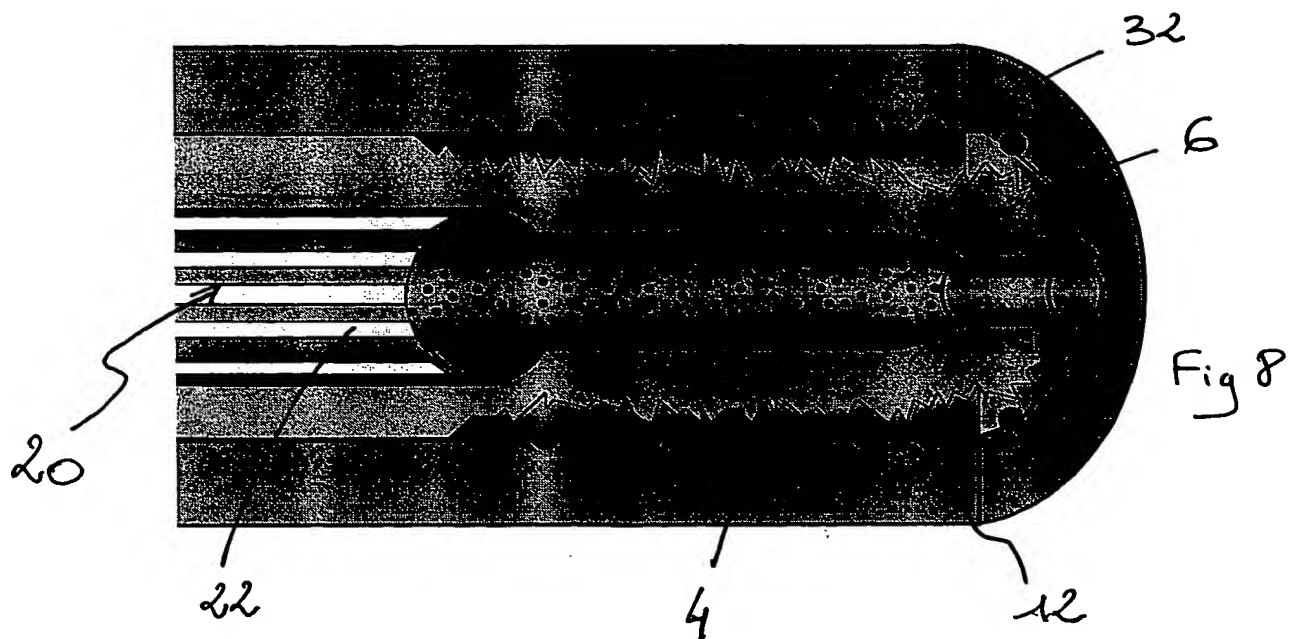
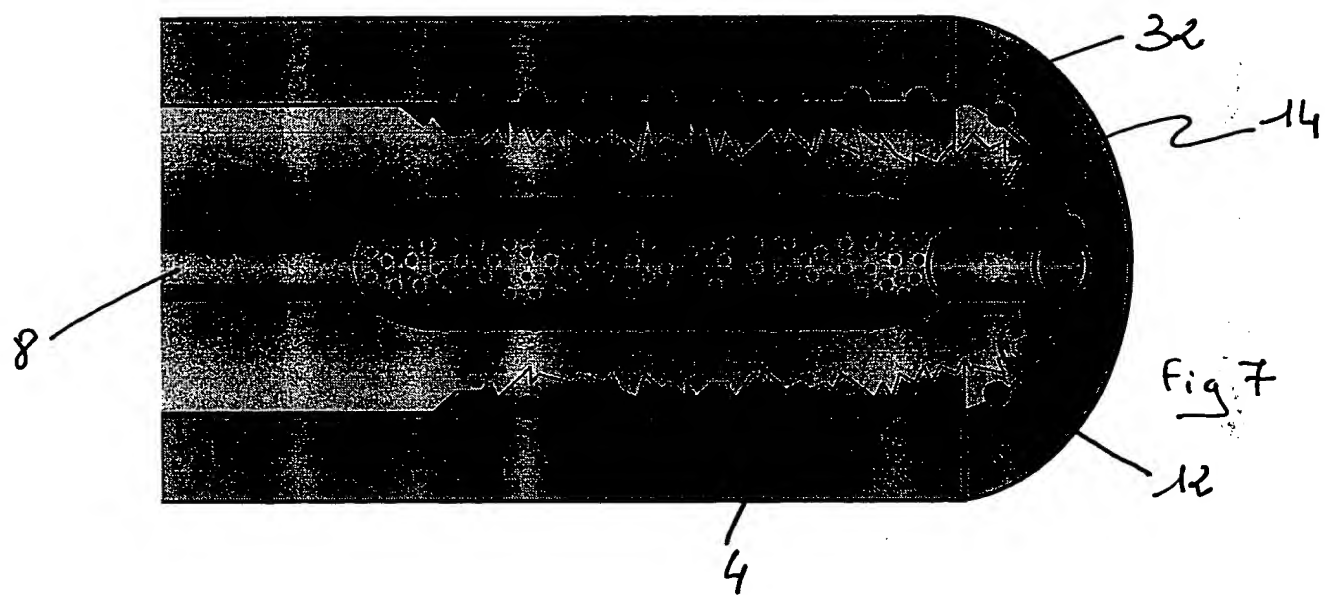
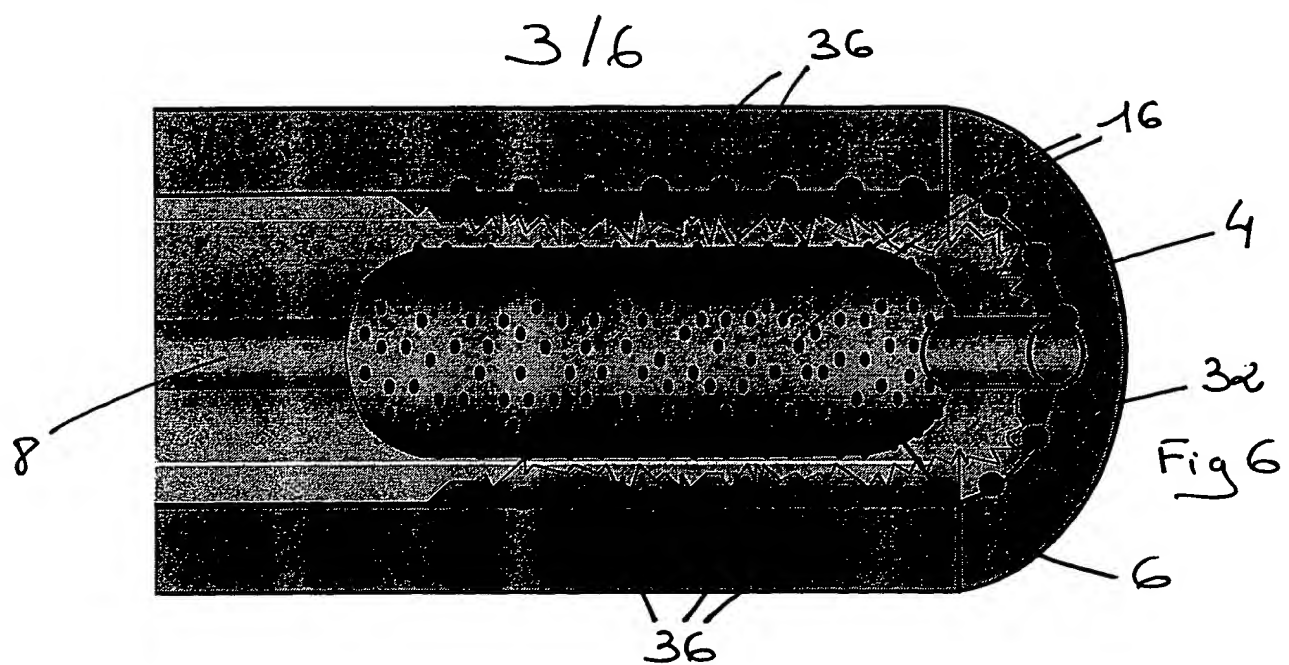
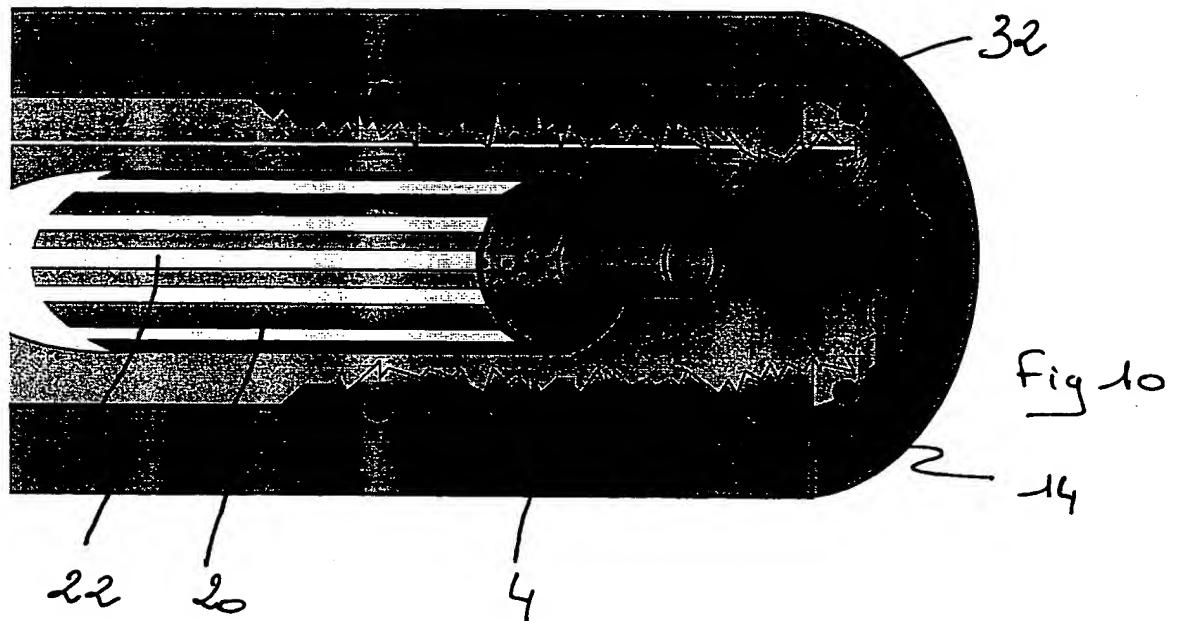
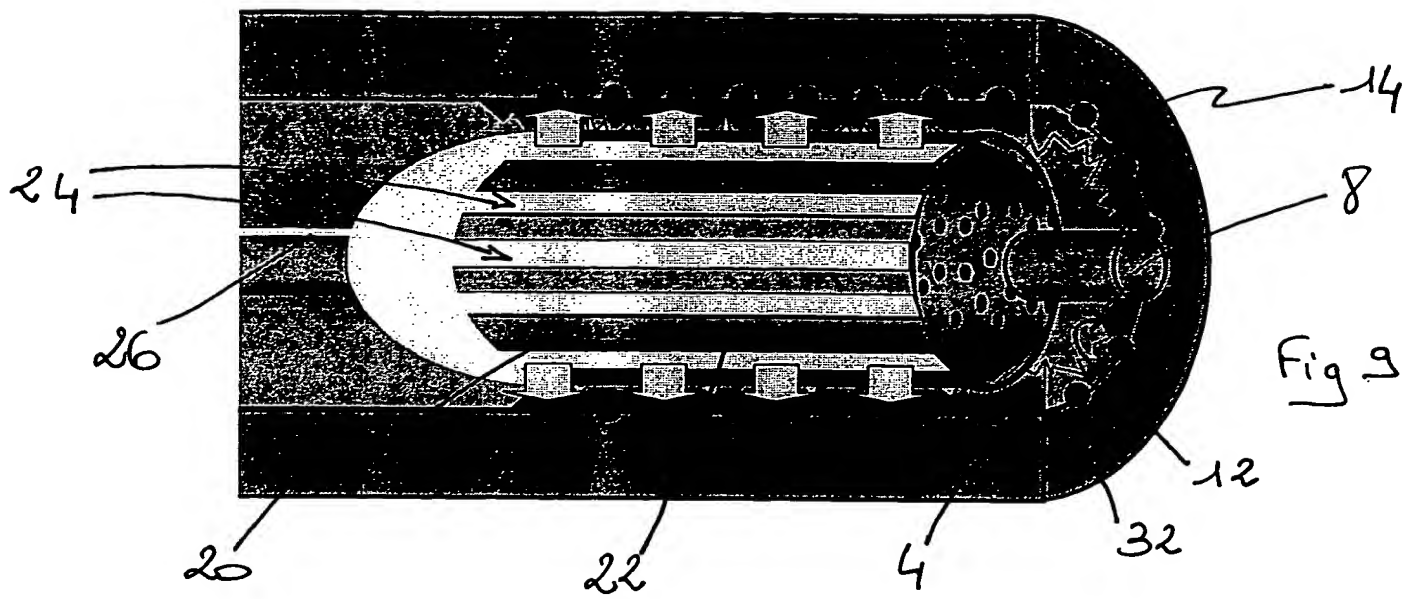


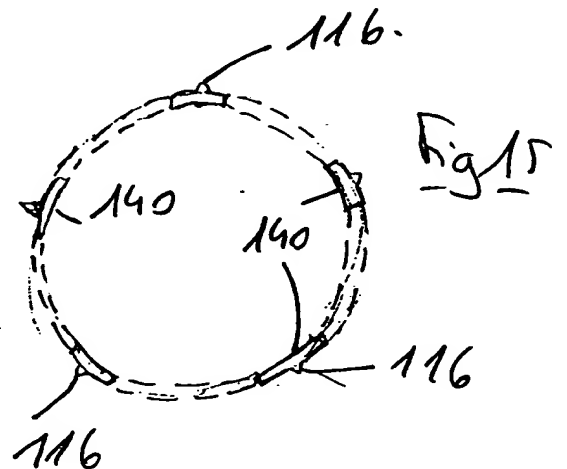
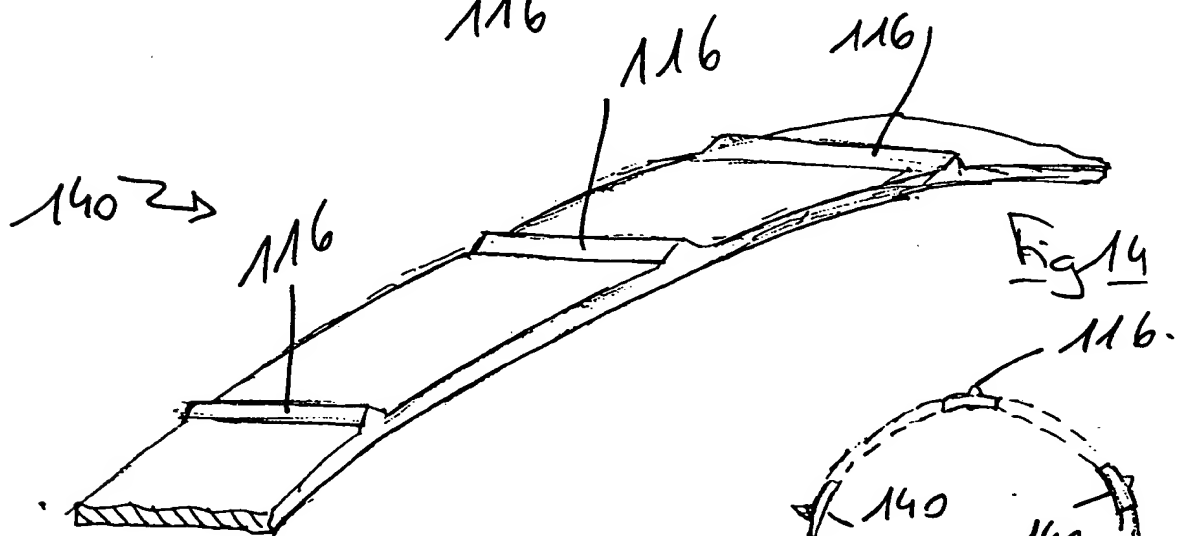
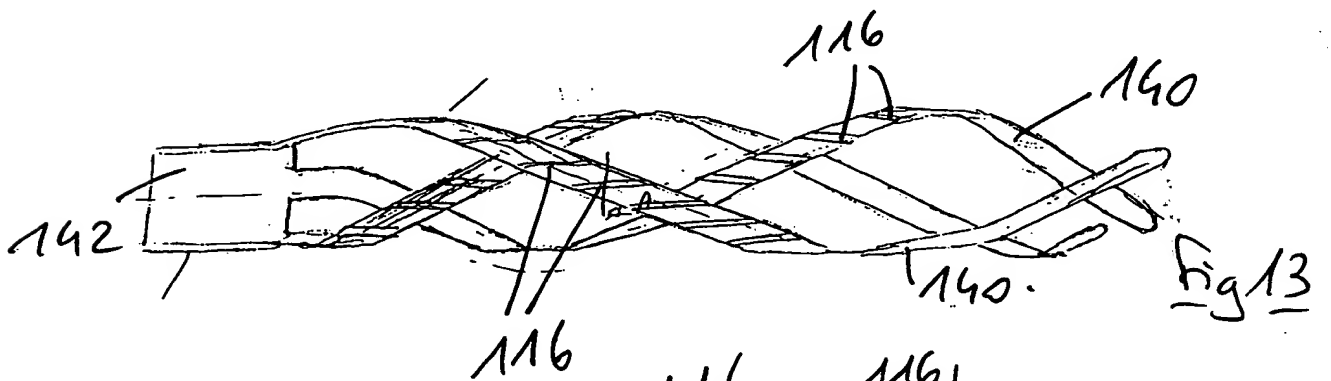
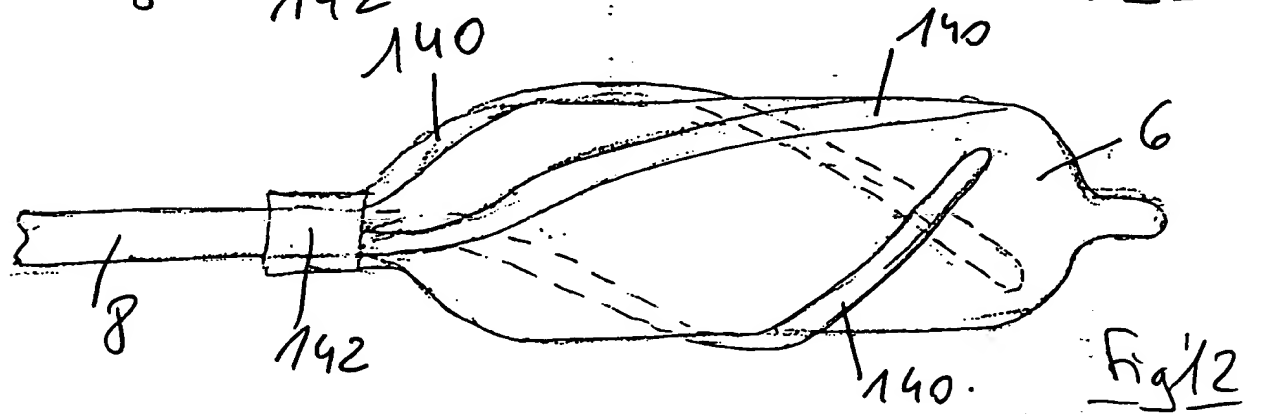
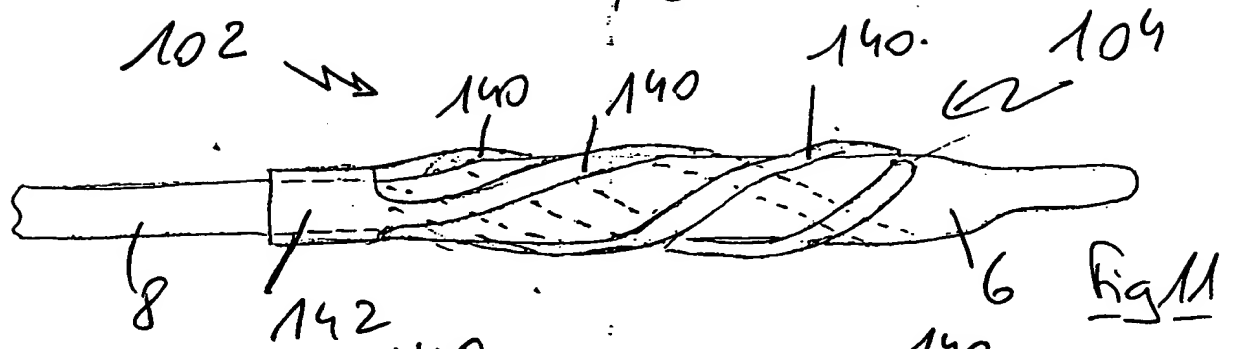
Fig 2







5/6



6/6

